

## ОБЗОР

---

© КРЫЛОВ А.Ю., КРЫЛОВ Ю.В., 2015

# АНДРОГЕНЫ И РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.Ю. КРЫЛОВ\*, Ю.В. КРЫЛОВ\*\*

\*ГУО «Институт повышения квалификации и переподготовки кадров Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь», г.Минск, Республика Беларусь

\*\*УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро», г.Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №5. – С. 5-15.

## ANDROGENS AND BREAST CANCER (LITERATURE REVIEW)

A.Y. KRYLOV\*, Y.V. KRYLOV\*\*

\*State Educational Establishment «Institute of Professional Development and Further Training of Staff of State Committee of Forensic Expert Examinations of the Republic of Belarus», Minsk, Republic of Belarus

\*\*Public Health Establishment «Vitebsk Regional Clinical Pathoanatomical Bureau», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(5):5-15.

---

### Резюме.

В обзоре представлены физиологические свойства андрогенов, характеристика рецепторов андрогенов (AR), данные об уровне андрогенов в биологических жидкостях при раке молочной железы (РМЖ) и результаты иммуногистохимических (ИГХ) исследований экспрессии AR в различных биологических подтипах РМЖ. На сегодняшний день нет единого мнения о роли уровня андрогенов и их метаболитов в образцах биологических жидкостей на развитие РМЖ. Вместе с тем, наличие ряда публикаций о сложностях определения андрогенов, их прекурсоров и метаболитов в биологических жидкостях указывает на необходимость исследования наличия AR в клетках РМЖ с помощью молекулярно-биологических методов, в т.ч. ИГХ. Последние публикации о AR посвящены их ИГХ выявлению в РМЖ, прогностической роли в его развитии и прогнозе. Гипотеза, что андрогены непосредственно вовлечены в канцерогенез РМЖ, основана на наличии AR в большинстве карцином молочной железы. Иммуногистохимические данные указывают, что значительное количество низкодифференцированных РМЖ являются эстроген и прогестерон негативными, но AR позитивными. Исследования о прогностической значимости AR положительной экспрессии весьма противоречивы, однако преобладает мнение, что пациентки с опухолями, позитивными к AR, характеризуются лучшим, практически безрецидивным выживанием. В клиническом плане наибольший интерес представляют разработки AR-таргетной терапии. Это подчёркивает необходимость дальнейшего изучения AR в различных биологических подтипах РМЖ и особенно в трижды негативном раке молочной железы (ТНРМЖ).

*Ключевые слова: андрогены, рецепторы андрогенов, рак молочной железы, иммуногистохимический.*

### Abstract.

In this review physiological properties of androgens, the characteristic of androgens receptors (AR), data on the level of androgens in biological fluids in breast cancer (BC) and the results of immunohistochemical (IHC) researches of AR expression in various biological subtypes of BC are presented. Up to this date there is no common opinion about the role of the level of androgens and their metabolites in biological fluids samples in the development of BC. At the same time, the availability of some publications about the difficulties in determining androgens, their precursors and metabolites in biological fluids testifies to the necessity to investigate the presence of AR in the cells of BC by means of molecular and biological methods, including IHC one. Recent publications about AR are devoted to their IHC revealing in BC, prognostic role in its development and prognosis. A hypothesis, that androgens are directly involved in BC cancerogenesis, is based on the presence of AR in the majority of breast carcinomas. Immunohistochemical data indicate, that a significant amount of poorly differentiated breast carcinomas are estrogen and progesterone negative, but AR positive. The researches concerning the prognostic

value of AR positive expression are rather inconsistent, however, the opinion prevails, that female patients with tumours positive to AR, are characterised by the best, practically recurrence-free survival. In clinical view the elaborations of AR- targeted therapy are of the greatest interest. It emphasizes the necessity of further AR studying in various biological subtypes of BC and especially in triple negative breast cancer (TNBC).

*Key words: androgens, androgens receptors, breast cancer, immunohistochemical.*

Общеизвестно, что рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди злокачественных новообразований у женщин и характеризуется высокой смертностью. В связи с чем, разработка всех аспектов данной проблемы является чрезвычайно актуальной.

В последние десятилетия наметился значительный прогресс в химиотерапии РМЖ [1]. Это произошло благодаря накоплению знаний о биологической гетерогенности выявляемой с помощью молекулярно-биологических методов и внедрению их в практику. Изучение этими методами экспрессии генов позволило установить несколько биологических подтипов РМЖ, отличающихся подходами к лекарственной терапии. Вследствие того, что получение информации о генной экспрессии этими методами технически сложна и не всегда возможно, M.Cheang (2008) предложил использовать как полезный «суррогат» результаты ИГХ экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR), Ki67, Her2\neu и на основании экспрессии данных маркеров классифицировать подтипы РМЖ для выбора метода его лекарственной терапии [2].

В 2011, 2013 и 2015 гг. были проведены международные конференции по РМЖ в St.Galen, на которых были выделены биологические подтипы РМЖ, выявляемые на основании молекулярно-биологических и ИГХ исследований и требующие различных подходов к лекарственной терапии. В настоящее время по классификации St.Galen (2015) выделяют 4

биологических подтипа РМЖ (табл. 1).

Наиболее агрессивным биологическим подтипом РМЖ является тройной негативный РМЖ (ТНРМЖ). Он характеризуется отсутствием в раковых клетках рецепторов эстрогена, прогестерона и HER2/neu, плохим прогнозом, низкой выживаемостью, не подлежит терапии Трастузумабом и гормональными препаратами, а требует интенсивной терапии цитостатиками [3]. Доля ТНРМЖ, по данным разных авторов, колеблется от 11 до 22% РМЖ [4].

В последние годы появились публикации, в которых указывается на наличие ИГХ экспрессии рецепторов андрогенов (AR) клетками ТНРМЖ, что открывает перспективы разработки таргетной терапии при этом типе РМЖ.

Настоящая статья посвящена обзору литературы о роли андрогенов и их рецепторов при РМЖ.

## Андрогены

Андрогены - общее собирательное название группы стероидных мужских половых гормонов, производимых половыми железами (семенниками у мужчин и яичниками у женщин) и корой надпочечников и обладающих свойством в определённых концентрациях вызывать андрогенез, вирилизацию организма - развитие мужских вторичных половых признаков — у обоих полов. К андрогенам относятся следующие гормоны: тестостерон; диги-

Таблица 1 – Классификация подтипов РМЖ для выбора методов лечения

Подтипы РМЖ
Тройной негативный
Негативный к гормональным рецепторам & HER2-позитивный
Позитивный к гормональным рецепторам & HER2-позитивный
Позитивный к гормональным рецепторам & HER2-негативный – разновидности протоковой болезни
- высокорепцепторный, с низкой пролиферативной активностью, с низким бременем опухоли («luminal A-подобный»)
- промежуточный
- низкорепцепторный, с высокой пролиферативной активностью, с высоким бременем опухоли («luminal B-подобный»)

дротестостерон; андростерон; андростендион; андростендиол.

#### **Физиологические свойства андрогенов**

Андрогены оказывают сильное анаболическое и антикатаболическое действие, повышают синтез белков и тормозят их распад. Повышают утилизацию глюкозы клетками за счёт повышения активности гексокиназы и других гликолитических ферментов. Понижают уровень глюкозы в крови. Увеличивают мышечную массу и силу. Способствуют снижению общего количества подкожного жира и уменьшению жировой массы по отношению к мышечной массе, но могут увеличить отложения жира по мужскому типу (на животе) при одновременном уменьшении отложений жира в типично женских местах (ягодицы и бедра, грудь). Понижают уровень холестерина и липидов в крови, тормозят развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых, но в меньшей степени, чем эстрогены (отчасти именно поэтому у мужчин продолжительность жизни меньше и сердечно-сосудистые заболевания чаще и развиваются в более молодом возрасте, чем у женщин). Андрогены повышают возбудимость психосексуальных центров ЦНС, либидо (сексуальное влечение) у обоих полов, частоту и силу эрекций полового члена у мужчин, силу эрекции клитора у женщин. У женщин андрогены понижают секрецию влагалищной смазки, в силу чего при высоком уровне андрогенов у женщин вагинальный половой акт может стать болезненным.

Андрогены вызывают появление или развитие мужских вторичных половых признаков: понижение и огрубление голоса; рост волос на лице и теле по мужскому типу; превращение пушковых волос на лице и теле в терминальные; усиление секреции пота и изменение его запаха; у мужчин — увеличение размеров полового члена и яичек до генетически заданного максимума, пигментацию мошонки и развитие складчатости кожи мошонки, пигментацию сосков; формирование мужского типа лица и скелета; увеличение размеров простаты и количества секрета в ней.

При определённой генетической предрасположенности (наличии в коже головы фермента 5-альфа-редуктазы) андрогены могут вызывать облысение головы по мужскому типу.

У женщин андрогены в характерных для мужчин концентрациях вызывают: увеличение

размеров клитора и половых губ и сближение половых губ (что делает их более похожими на мошонку); частичную атрофию молочных желез, матки и яичников; прекращение менструаций и овуляций, бесплодие.

У беременной на ранних стадиях высокие концентрации андрогенов вызывают выкидыш в связи с остановкой роста размеров матки и создающейся в матке «теснотой» для плода, несмотря на то, что сами по себе андрогены вызывают расслабление мускулатуры матки подобно прогестерону.

Повышенное содержание половых гормонов приводит к уменьшению продолжительности жизни организма, увеличивая его износ.

#### **Рецепторы андрогенов**

Андроген рецептор (AR) — член семейства стероидных гормональных рецепторов, который функционирует как классический лиганд-активированный интрацеллюлярный фактор транскрипции [5].

Анализ литературы показывает, что AR-регулирующие гены широко варьируют в различных клеточных линиях особенно при патологии. Например, при раке простаты, в случаях резистентных к кастрации опухолях (CRPC), в ткани обнаруживают прекурсоры стероидных гормонов, такие как PSA (простат-специфический антиген) и др. Подробнее механизмы активации AR представлены в публикации Payal D Shah (2013) [6].

В настоящее время AR выявляются с помощью молекулярно-биологических методов, в частности Gonzalez-Angulo и коллеги использовали молекулярно-биологические методы для измерения AR [7], однако на практике, при раке простаты, а в последние годы и при РМЖ, особенно при ТНРМЖ, используются ИГХ методы.

Агонисты андрогена, такие как тестостерон и дегидротестостерон, функционируют через закрепление с внутриклеточным AR. AR экспрессия выражена в нормальной ткани молочной железы и в клетках большинства биологических подтипов РМЖ. Иммуногистохимически AR локализуется совместно с рецепторами эстрогена и прогестерона в эпителиальных клетках, но отсутствуют в миоэпителии и строме [8].

Ген AR расположен на X хромосоме без соответствующей аллели на Y. Таким образом, он функционирует исключительно как единственный ген копии, что подтверждается полной утратой эффекта андрогена у мужчин с инактивирующей мутацией AR [9].

### **Андрогены при раке молочной железы в биологических жидкостях**

Считается, что эстрогены стимулируют, а андрогены подавляют развитие молочной железы независимо от пола. Это подтверждается рядом фактов. Так, избыток андрогенов из-за опухоли или гиперплазии надпочечников подавляет развитие молочной железы у девочек, несмотря на нормальный уровень эстрогенов [10]. У кастрированных транссексуалов при переходе от мужчины к женщине лечение эстрогенами стимулирует рост грудной железы с формированием долек. Напротив использование эстрогенов у транссексуалов от женщины к мужчине приводит к атрофии молочной железы [11]. Лечение эстрогенами рака простаты приводит к увеличению грудных желез и уменьшению уровня тестостерона в сыворотке крови [11].

Длительное лечение эстрогеном увеличивает риск развития рака молочной железы и у мужчин и у женщин через эстрогенную стимуляцию пролиферации эпителия молочной железы. Предполагается дополнительный канцерогенный эффект метаболитами эстрогена [12].

Имеются публикации об уровнях андрогенных гормонов и их метаболитов в биологических жидкостях при РМЖ. В первом проспективном исследовании в этой области были найдены очень низкие уровни метаболитов андрогена в моче у женщин, в перименопаузе у которых впоследствии развился рак молочной железы [13]. В связи с чем авторы предложили защитную роль андрогенов в возникновении РМЖ.

Напротив, в недавнем проспективном исследовании предклимактерических женщин не было обнаружено различий между плазменным уровнем андрогена и риском рака молочной железы [14]. Кроме того, среди перименопаузальных женщин высокие уровни тестостерона и андрогена ассоциировались с увеличением риска развития инвазивной ER+ PR+ опухоли, хотя различия статистически были не достоверны [15].

В отдельных эпидемиологических исследованиях обнаружена корреляция между циркуляцией андрогенов, таких как тестостерон и риском развития РМЖ. Однако эти данные сами авторы подвергают сомнению, вследствие того, что полученные уровни андростендиона и тестостерона были весьма вариабельны, а образцы крови в коллекциях не всегда были стандартизированы [16].

В недавнем исследовании Dimitrakakis C et al. (2009), уровни тестостерона и DHEA-S в слюне были статистически значимо ниже у пациенток с РМЖ, по сравнению с группой контроля, и эти различия были более выраженными у женщин после менопаузы. Пациентки с РМЖ, по сравнению с контролем, характеризовались низким уровнем андрогена и относительным дисбалансом половых гормонов, за счёт уровня эстрогенов [17].

Анализ эпидемиологических проспективных исследований о роли уровня андрогенных гормонов и их метаболитов в биологических жидкостях (плазма, моча, слюна) показывают, что результаты этих исследований можно разделить на 3 группы:

1) Повышенный уровень андрогенов связан с увеличением риска развития РМЖ [15, 18-21].

2) Высокие уровни андрогенов обладают протекторным действием для возникновения РМЖ [17, 22-27].

3) Связь между сывороточной концентрацией андрогенов и риском РМЖ отсутствует [28].

Таким образом, на сегодняшний день нет единого мнения о роли уровня андрогенов и их метаболитов в образцах биологических жидкостей на развитие РМЖ. Вместе с тем, наличие ряда публикаций о сложностях определения андрогенов, их прекурсоров и метаболитов в биологических жидкостях, указывает на необходимость исследования наличия AR в клетках РМЖ с помощью молекулярно-биологических, в т.ч. иммуногистохимических методов.

### **Экспрессия AR в различных биологических подтипах РМЖ**

Общеизвестно, что РМЖ является высоко гормонально-зависимым новообразованием. Недавними молекулярно-биологическими



исследованиями установлено, что AR играют важную роль при РМЖ и экспрессируются при ТНРМЖ. Это возродило интерес к изучению AR при изучении канцерогенеза РМЖ [29].

По данным различных авторов, RA экспрессируются в 10-90% всех случаев РМЖ и относятся к наиболее часто экспрессируемым ядерным рецепторам [30, 31, 32]. В проведенных ретроспективных исследованиях показано, что в ER+ и PR+ опухолях экспрессия AR широко варьирует от 9% до 50% [27, 33, 34] и чаще хорошо выражена в ER+ опухолях с апокриновой дифференцировкой [35].

В недавнем тройном проспективном исследовании пациенток с метастатическим ER+ PR+ РМЖ, AR были обнаружены у 12% причем уровень экспрессии AR был более 10% клеток [36].

В исследовании Julia Y.S. Tsang et al. (2014 г.) [37] представлен обзор AR при РМЖ, а также анализировалась экспрессия AR в большой когорте пациенток с РМЖ (1144 случая первичного инвазивного). Ими было проведено сопоставление значительного числа основных клиничко-морфологических характеристик РМЖ с его биологическими подтипами. Хотя уровень экспрессии AR в их исследовании был несколько ниже, чем в других исследованиях (менее 60%), его уровень был сопоставим с зарегистрированным в ER+ опухолях, по данным опубликованных ранее сообщений. Низкий уровень мог быть связан с более молодым возрастом в этой когорте, т.к. повышенный уровень экспрессии AR связан с постменопаузой [38]. Экспрессия AR была обнаружена, в основном, в ER+ опухолях и ассоциировалась с экспрессией прогестерона, низким грэйдом и вовлечением в процесс лимфатических узлов. [35]. Представляется интересным, что ассоциация AR с этими факторами различалась в ER+ и ER- опухолях, что предполагает различную роль AR в патогенезе.

В ER+ опухолях экспрессия AR была ассоциирована с низким pT, низким грэйдом и PR позитивностью, и соответственно лучшим результатом. Благоприятный эффект экспрессии AR мог быть результатом подавления рецепторами андрогенов сигнальных путей рецепторов эстрогена. [39]. Тем не менее, в этом исследовании прогностическая роль AR не была установлена, как и в исследованиях других авторов [40].

Далее, в этом исследовании проведен анализ основывающийся на изучении двух подтипов люминального В РМЖ [41]. В Her2+ люминальных В РМЖ, AR экспрессия показывала независимый благоприятный эффект, но таких отличий не было выявлено в Her2- люминального В РМЖ. Можно предположить, что наличие AR экспрессии позволит идентифицировать прогноз у пациенток с люминальным В РМЖ. К такому же заключению пришёл и Castellano et al. (2010 г.) [42].

Дальнейшие исследования показали, что положительный эффект наличия AR может ограничиваться только Her2+ люминальным В РМЖ. В то же время в отдельных исследованиях указывается, что утрата AR может ускорить развитие HER2-индуцированного РМЖ у мышей [43], а также индуцирует Her2 в ER-РМЖ [44]. Подобный механизм возможен и в ER+ опухолях. В ER- опухолях AR экспрессия была ассоциирована с фенотипическими апокриновыми признаками, отсутствием некрозов, положительной EGFR, и HER2 экспрессией и отсутствием базальных маркеров (C-kit, CK5/6, CK14 и aB-crystallin). Изучение профиля генной экспрессии позволила описать МА (молекулярно-апокриновый) подтип, имеющий фенотипически апокриновые черты, активирующийся путём андрогеновой рецепции и частой амплификацией HER2 [29].

Результаты, полученные у пациенток с молекулярно-апокриновым подтипом, являются сходными с базальноподобным РМЖ. ER-, PR-, AR+ были использованы для выделения МА подтипа РМЖ [35].

Полученные в этом исследовании данные также говорят о том, что экспрессия AR позволяет идентифицировать подгруппу ER-РМЖ. Поэтому взамен показателей генной экспрессии недавно была предложена новая ИГХ сигнатура для МА (ER- HER2+ и/или GCDFP15+) [45]. Эта дефиниция может быть использована для идентификации МА опухолей в этой когорте. При изучении корреляции результаты для МА опухоли были весьма схожи с AR+ РМЖ, однако более 50% ИГХ идентифицированных карцином не экспрессировали AR, в частности ER-, HER2+ случаи. Аналогично, более 50% опухолей с апокриновым фенотипом были AR-. Данные результаты указывают, что определение AR иммуногистохимически не может быть использовано

для выявления МА подтипа. Фактически МА подтип характеризуется активацией по пути AR. AR-таргетированная генная активация, возможно, встречается в других сигнальных путях, независимых от AR рецепторов [35]. Кроме того, ИГХ –определенные МА РМЖ не отличаются худшими результатами, по сравнению с базальноподобным РМЖ. AR+МА РМЖ являются менее агрессивными, чем AR–МА РМЖ.

Одним из ограничений данного исследования было то, что FISH анализ не был выполнен в сомнительных случаях; таким образом, некоторые из них могли быть ошибочно отнесены к негативным. Однако сомнительные случаи составили низкий процент HER2 негативных пациенток, и среди них, по данным предшествующих исследований, только для небольшой части случаев была необходима генная амплификация, что вряд ли может повлиять на общее заключение. Результаты данного исследования показывают, что экспрессия AR была различной в ER+ и ER- РМЖ. В ER+ РМЖ AR экспрессия была ассоциирована с благоприятными клинико-морфологическими чертами и лучшим исходом. В частности в ER+ HER2+ карциномах люминального В РМЖ. В ER- РМЖ AR экспрессия была ассоциирована с чертами, отличающимися от базально-подобного РМЖ, и эти признаки были найдены в МА РМЖ. Однако экспрессия одних AR не может служить хорошим маркером МА РМЖ. В то же время экспрессия AR в МА РМЖ может иметь прогностическое значение.

В многочисленных исследованиях, изучающих прогностическую значимость AR экспрессии в РМЖ, большинство авторов сообщают, что AR положительные опухоли ассоциируются с благоприятными клинико-патологическими признаками. В ER+ опухолях обнаружение экспрессии AR соответствует низкому Грейду, длительной без рецидивной выживаемостью, отсутствием метастазов в лимфоузлах [33, 38, 40, 42, 46, 47].

Экспрессия AR в ТНРМЖ, по данным отдельных авторов, встречается приблизительно в 2% случаев, однако, учитывая то обстоятельство, что РМЖ является наиболее частой онкологической патологией у женщин (в США в 2013 г. впервые диагностировано 230 000 случаев). Поэтому этот небольшой

процент в абсолютных цифрах сравним с количеством случаев вновь выявленной хронической миелоидной лейкемией [6].

По данным других авторов, AR экспрессируется в 10-43% ТНРМЖ, однако прогностическая ценность AR экспрессии в этом подтипе РМЖ пока неясна, хотя в некоторых исследованиях указывается на уменьшение смертности [33], некоторые исследователи не находят влияние AR экспрессии [48], а некоторые отмечают лучший прогноз [33, 49, 50, 51]. Например, Hu et al. (2011 г.), анализируя AR экспрессию в 211 случаях ТНРМЖ, отметил в 83% увеличение общей смертности в AR негативной группе [33]. Более того, McGhan et al. (2014 г.) обнаружили, что AR экспрессии соответствует более высокая клиническая стадия и увеличение частоты наличия метастазов в подмышечных лимфоузлах [52]. Напротив, в некоторых исследованиях AR позитивные ТНРМЖ характеризовались уменьшением частоты наличия метастазов в лимфоузлах [53, 54], меньшими размерами опухолями, более высокой дифференцировкой [55]. Возможно, эти различия связаны с разными подходами к оценке позитивности AR экспрессии (>0 или  $\geq 10\%$ ) [52].

В последние годы появились публикации, в которых описаны попытки таргетной терапии AR+ РМЖ. Антиандрогены и ранее использовались при ряде состояний с гиперандрогенемией. Например при аменорее, андрогеной алапении и гирсутизме, при некоторых опухолях яичника (смотри обзор Papadatos-Pastos et al. (2011 г.). В исследовании Gucalp et al. (2013 г.) изучалась эффективность антиандрогена bicalutamida у пациенток с AR+ метастатического РМЖ (ИГХ)  $\geq 10\%$ , ER- и PR- [56]. 26 пациенток ежедневно получали 150мг bicalutamida во время прогрессирования болезни. При этом все пациентки хорошо переносили препарат, а у 19% было отмечено 6-месячное клиническое улучшение состояния. Автором планируется изучить также эффективность и другого антиандрогена – Enzalutamide и clinicaltrials.

В исследовании Valerie N и соавторов (2015 г.) сообщается о положительном эффекте при AR+ ТНРМЖ путем изучения его клеток in vivo [57].

В преклиническом исследовании эффекта Enzalutamide и bicalutamida Dawn R

Cochrane et al. (2014 г.) в клеточных линиях ER+ (AR+) РМЖ показано, что Enzalutamide более эффективно, чем тамоксифен, снижает пролиферацию как в ER+, так и в ER-, однако не увеличивает апоптоз. Авторы считают необходимым начать клинические испытания Enzalutamide для лечения AR+ опухолей независимо от ER статуса, поскольку он блокирует андроген и эстроген медиацию опухолевого роста [58].

Таким образом, последние публикации о РА посвящены их ИГХ выявлению в РМЖ, прогностической роли в его развитии и прогнозе. Гипотеза, что андрогены непосредственно вовлечены в канцерогенез РМЖ, основана на наличии AR в большинстве карцином молочной железы. Иммуногистохимические данные указывают, что значительное количество низкодифференцированных РМЖ являются – эстроген и прогестерон негативными, но AR позитивными. Данные исследования о прогностической значимости ИГХ исследования AR положительной экспрессии весьма противоречивы, однако преобладает мнение, что пациентки с опухолями позитивными к AR, характеризуются лучшим практически безрецидивным выживанием [27]. В клиническом плане наибольший интерес представляют разработки AR-таргетной терапии в ER- РМЖ. Это подчёркивает необходимость дальнейшего изучения AR в различных биологических подтипах РМЖ и особенно в ТНРМЖ.

*Статья выполнена в рамках гранта Президента Республики Беларусь на разработку и внедрение в практическое здравоохранение клинко-морфологического анализа фармакодиагностики злокачественных образований, подлежащих таргетной терапии. Данный анализ поможет внедрить новые подходы к оценке иммуногистохимической экспрессии опухолевых маркеров, на основании которой назначается дорогостоящая, но высокоэффективная таргетная терапия.*

## Литература

1. Биологическое обоснование планирования лечения рака молочной железы / В. Семглазов [и др.] // Врач. – 2012. – № 11. – С. 2-4.
2. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype / M. C. Cheang [et al.] // Clin. Cancer. Res. – 2008 Mar. – Vol. 14, N 5. – P. 1368-1376.
3. Тюлядин, С. А. Тройной негативный рак молочной железы / С. А. Тюлядин, М. Б. Стенина, М. А. Фролова // Прак. онкология. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 247-252.
4. Triple negative breast cancer: disease entity or title of convenience? / L. Carey [et al.] // Nat. Rev. Clin. Oncol. – 2010 Dec. – Vol. 7, N 12. – P. 683-692.
5. Gao, W. Androgen receptor as a therapeutic target / W. Gao // Adv. Drug. Deliv. Rev. – 2010 Oct. – Vol. 62, N 13. – P. 1277-1284.
6. Shah, P. D. The role of the androgen receptor in triple-negative breast cancer / P. D. Shah, A. Gucalp, T. A. Traina // Women's Health. – 2013. – Vol. 9, N 4. – P. 351-360.
7. Androgen receptor levels and association with PIK3CA mutations and prognosis in breast cancer / A. M. Gonzalez-Angulo [et al.] // Clin. Cancer. Res. – 2009. – Vol. 15, N 7. – P. 2472-2478.
8. Primate mammary gland insulin-like growth factor system: cellular localization and regulation by sex steroids / J. Zhou [et al.] // J. Invest. Med. – 2001 Jan. – Vol. 49, N 1. – P. 47-55.
9. Avila, D. M. The androgen receptor (AR) in syndromes of androgen insensitivity and in prostate cancer / D. M. Avila, S. Zoppi, M. J. McPhaul // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2001 Jan-Mar. – Vol. 76, N 1/5. – P. 135-142.
10. Virilizing adrenal adenoma and primary amenorrhea in a girl with adrenal hyperplasia / G. Forsbach [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2000 Feb. – Vol. 263, N 3. – P. 134-136.
11. Male breast adenocarcinoma in a prostate cancer patient following prolonged anti-androgen monotherapy / P. Karamanakos [et al.] // Anticancer. Res. – 2004. – Vol. 24, N 2C. – P. 1077-1081.
12. Yager, J. D. Estrogen carcinogenesis in breast cancer / J. D. Yager, N. E. Davidson // N. Engl. J. Med. – 2006 Jan. – Vol. 354, N 3. – P. 270-282.
13. The urinary excretion of 11-deoxy-17-oxosteroids and 17-hydroxycorticosteroids by normal Japanese and British women / R. D. Bulbrook [et al.] // J. Endocrinol. – 1967 Aug. – Vol. 38, N 4. – P. 401-406.
14. Plasma adrenal androgens and risk of breast cancer in premenopausal women / J. H. Page [et al.] // Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev. – 2004 Jun. – Vol. 13, N 6. – P. 1032-1036.
15. Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer among premenopausal women / A. H. Eliassen [et al.] // J. Natl. Cancer. Inst. – 2006 Oct. – Vol. 98, N 19. – P. 1406-1415.
16. Lobo, R. A. Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options / R. A. Lobo // Obstet. Gynecol. Surv. – 2001 Jun. – Vol. 56, N 6. – P. 361-376.
17. 0216 Testosterone protection: Salivary hormone levels in newly diagnosed breast cancer patients / S. Marinopoulos [et al.] // The Breast. – 2009 Mar. – Vol. 18, N 1. – P. S72.
18. Combined estrogen and testosterone use and risk of breast cancer in postmenopausal women / R. M. Tamimi

- [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2006 Jul. – Vol. 166, N 14. – P. 1483-1489.
19. Plasma testosterone and prognosis of postmenopausal breast cancer patients / A. Micheli [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2007 Jul. – Vol. 25, N 19. – P. 2685-2690.
20. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies / T. Key [et al.] // J. Natl. Cancer. Inst. – 2002 Apr. – Vol. 94, N 8. – P. 606-616.
21. The association of plasma DHEA and DHEA sulfate with breast cancer risk in predominantly premenopausal women / S. S. Tworoger [et al.] // Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev. – 2006 May. – Vol. 15, N 5. – P. 967-971.
22. Testosterone inhibits estrogen/progesterone-induced breast cell proliferation in postmenopausal women / M. Hoffing [et al.] // Menopause. – 2007 Mar-Apr. – Vol. 14, N 2. – P. 183-190.
23. Breast cancer incidence in postmenopausal women using testosterone in addition to usual hormone therapy / C. Dimitrakakis [et al.] // Menopause. – 2004 Sep-Oct. – Vol. 11, N 5. – P. 531-535.
24. 5 $\alpha$ -reductases in human breast carcinoma: possible modulator of in situ androgenic actions / T. Suzuki [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001 May. – Vol. 86, N 5. – P. 2250-2257.
25. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and risk of breast cancer in the Nurses' Health Study / C. A. Haiman [et al.] // Cancer. Res. – 200 Feb. – Vol. 62, N 4. – P. 1045-1049.
26. Increased frequency of long androgen receptor CAG repeats in male breast cancers / H. E. MacLean [et al.] // Breast. Cancer. Res. Treat. – 2004 Dec. – Vol. 88, N 3. – P. 239-246.
27. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers / Y. Ogawa [et al.] // Int. J. Clin. Oncol. – 2001 Oct. – Vol. 13, N 5. – P. 431-435.
28. A comprehensive analysis of the androgen receptor gene and risk of breast cancer: results from the National Cancer Institute Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3) / D. G. Cox [et al.] // Breast. Cancer. Res. – 2006. – Vol. 8, N 5. – P. R54.
29. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis / P. Farmer [et al.] // Oncogene. – 2005 Jul. – Vol. 24, N 29. – P. 4660-4671.
30. Brys, M. Androgens and androgen receptor: do they play a role in breast cancer? / M. Brys // Med. Sci. Monit. – 2000 Mar-Apr. – Vol. 6, N 2. – P. 433-438.
31. Liao, D. J. Roles of androgens in the development, growth, and carcinogenesis of the mammary gland / D. J. Liao, R. B. Dickson // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2002 Feb. – Vol. 80, N 2. – P. 175-189.
32. Isola, J. J. Immunohistochemical demonstration of androgen receptor in breast cancer and its relationship to other prognostic factors / J. J. Isola // J. Pathol. – 1993 May. – Vol. 170, N 1. – P. 31-35.
33. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women / R. Hu [et al.] // Clin. Cancer. Res. – 2011 Apr. – Vol. 17, N 7. – P. 1867-1874.
34. Androgen receptors frequently are expressed in breast carcinomas: potential relevance to new therapeutic strategies / F. Moinfar [et al.] // Cancer. – 2003 Aug. – Vol. 98, N 4. – P. 703-711.
35. Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation / L. A. Niemeier [et al.] // Mod. Pathol. – 2010 Feb. – Vol. 23, N 2. – P. 205-212.
36. Targeting the androgen receptor (AR) in women with AR+ ER-/PR- metastatic breast cancer (MBC) / A. Gucalp [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 20, 18 suppl.
37. Androgen receptor expression shows distinctive significance in ER positive and negative breast cancers / J. Y. Tsang [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2014 Jul. – Vol. 21, N 7. – P. 2218-2228.
38. Androgen receptor expression in estrogen receptor-negative breast cancer. Immunohistochemical, clinical, and prognostic associations / S. N. Agoff [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. – 2003 Nov. – Vol. 120, N 5. – P. 725-731.
39. Interactions between androgen and estrogen receptors and the effects on their transactivational properties / V. Panet-Raymond [et al.] // Mol. Cell. Endocrinol. – 2000 Sep. – Vol. 167, N 1/2. – P. 139-150.
40. Androgen receptor expression is significantly associated with better outcomes in estrogen receptor-positive breast cancers / S. Park [et al.] // Ann. Oncol. – 2011. – Vol. 22, N 8. – P. 1755-1762.
41. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011 / A. Goldhirsch [et al.] // Ann. Oncol. – 2011 Aug. – Vol. 22, N 8. – P. 1736-1747.
42. Androgen receptor expression is a significant prognostic factor in estrogen receptor positive breast cancers / I. Castellano [et al.] // Breast. Cancer. Res. Treat. – 2010 Dec. – Vol. 124, N 3. – P. 607-617.
43. Reduced androgen receptor expression accelerates the onset of ERBB2 induced breast tumors in female mice / M. C. Hodgson [et al.] // PLoS One. – 2013 Apr. – Vol. 8, N 4. – P. e60455.
44. Naderi, A. A functionally significant cross-talk between androgen receptor and ErbB2 pathways in estrogen receptor negative breast cancer / A. Naderi, L. Hughes-Davies // Neoplasia. – 2008 Jun. – Vol. 10, N 6. – P. 542-548.
45. Molecular apocrine breast cancers are aggressive estrogen receptor negative tumors overexpressing either HER2 or GCDFP15 / J. Lehmann-Che [et al.] // Breast. Cancer. Res. – 2013 May. – Vol. 15, N 3. – P. R37.
46. Evaluation of the prognostic significance of androgen receptor expression in metastatic breast cancer / W. Schippinger [et al.] // Virchows. Archiv. – 2006 Jul. – Vol. 449, N 1. – P. 24-30.
47. Prognostic relevance of androgen receptor detection in operable breast cancer / H. Söiland [et al.] // J. Surg. Oncol. – 2008 Dec. – Vol. 98, N 76. – P. 551-558.
48. Expression of androgen receptors in triple negative breast carcinomas / I. Mrklic' [et al.] // Acta Histochemica. – 2013 May. – Vol. 114, N 4. – P. 344-348.
49. Androgen receptor driven transcription in molecular apocrine breast cancer is mediated by FoxA1 / J. L. Robinson [et al.] // EMBO J. – 2011 Jun. – Vol. 30, N 15. – P. 3019-3027.



50. Decreased androgen receptor expression is associated with distant metastases in patients with androgen receptor-expressing triple-negative breast carcinoma / L. M. Sutton [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2012 Oct. – Vol. 138, N 4. – P. 511-516.
51. The expression and clinical significance of the androgen receptor and E-cadherin in triple-negative breast cancer / D. Tang [et al.] // *Medical. Oncol.* – 2012 Jun. – Vol. 29, N 2. – P. 526-533.
52. Androgen receptor-positive triple negative breast cancer: a unique breast cancer subtype / L. J. McGhan [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2014 Feb. – Vol. 21, N 2. – P. 361-367.
53. Prognostic markers in triple-negative breast cancer / E. A. Rakha [et al.] // *Cancer.* – 2007 Jan. – Vol. 109, N 1. – P. 25-32.
54. Prognostic value of androgen receptor expression in operable triple-negative breast cancer: a retrospective analysis based on a tissue microarray / J. He [et al.] // *Med. Oncol.* – 2012 Jun. – Vol. 29, N 2. – P. 406-410.
55. Expression of androgen receptors in primary breast cancer / S. Park [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2010 Mar. – Vol. 21, N 3. – P. 488-492.
56. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic Breast Cancer / A. Gucalp [et al.] // *Clin. Cancer. Res.* – 2013 Oct. – Vol. 19, N 19. – P. 5505-5512.
57. Multiple molecular subtypes of triple-negative breast cancer critically rely on androgen receptor and respond to enzalutamide in vivo / V. N. Barton [et al.] // *Mol. Cancer. Ther.* – 2015 Mar. – Vol. 14, N 3. – P. 769-778.
58. Role of the androgen receptor in breast cancer and preclinical analysis of enzalutamide / D. R. Cochrane [et al.] // *Breast. Cancer. Res.* – 2014 Jan. – Vol. 16, N 1. – P. R7.

Поступила 14.09.2015

Принята в печать 08.10.2015

## References

1. Semiglazov V, Semiglazov V, Paltuev R, Semiglazova T, Dashjan G. Biologicheskoe obosnovanie planirovaniya lecheniya raka molochnoj zhelezy [Biological justification of planning of a cancer therapy of a mammary gland]. *Vrach.* 2012;(11):2-4.
2. Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, Perou CM, Nielsen TO. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res.* 2008 Mar;14(5):1368-76.
3. Tyulyandin SA, Stenina MB, Frolova MA. Trojnoj negativnyj rak molochnoj zhelezy [Triad negative breast cancer]. *Prakt. onkologija.* 2010;11(4):247-52.
4. Carey L, Winer E, Viale G, Cameron D, Gianni L. Triple negative breast cancer: disease entity or title of convenience? *Nat Rev Clin Oncol.* 2010 Dec;7(12):683-92.
5. Gao W. Androgen receptor as a therapeutic target. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010 Oct;62(13):1277-84.
6. Shah PD, Gucalp A, Traina TA. The role of the androgen receptor in triple-negative breast cancer. *Women's Health.* 2013;9(4):351-60.
7. Gonzalez-Angulo AM, Stemke-Hale K, Palla SL, Carey M, Agarwal R, Meric-Bertram F, Traina TA, Hudis C, Hortobagyi GN, Gerald WL, Mills GB, Hennessy BT. Androgen receptor levels and association with PIK3CA mutations and prognosis in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2009 Apr;15(7):2472-8.
8. Zhou J, Anderson K, Bievre M, Ng S, Bondy CA. Primate mammary gland insulin-like growth factor system: cellular localization and regulation by sex steroids. *J Invest Med.* 2001 Jan;49(1):47-55.
9. Avila DM, Zoppi S, McPhaul MJ. The androgen receptor (AR) in syndromes of androgen insensitivity and in prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2001 Jan-Mar;76(1-5):135-42.
10. Forsbach G, Güitrón-Cantú A, Vázquez-Lara J, Mota-Morales M, Díaz-Mendoza ML. Virilizing adrenal adenoma and primary amenorrhea in a girl with adrenal hyperplasia. *Arch Gynecol Obstet.* 2000 Feb;263(3):134-6.
11. Karamanakos P, Mitsiades CS, Lembessis P, Kontos M, Trafalis D, Koutsilieris M. Male breast adenocarcinoma in a prostate cancer patient following prolonged anti-androgen monotherapy. *Anticancer Res.* 2004 Mar-Apr;24(2C):1077-81.
12. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med.* 2006 Jan;354(3):270-82.
13. Bulbrook RD, Thomas BS, Utsunomiya J, Hamaguchi E. The urinary excretion of 11-deoxy-17-oxosteroids and 17-hydroxycorticosteroids by normal Japanese and British women. *J Endocrinol.* 1967 Aug;38(4):401-6.
14. Page JH, Colditz GA, Rifai N, Barbieri RL, Willett WC, Hankinson SE. Plasma adrenal androgens and risk of breast cancer in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 Jun;13(6):1032-6.
15. Eliassen AH, Missmer SA, Tworoger SS, Spiegelman D, Barbieri RL, Dowsett M, Hankinson SE. Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer among premenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Oct;98(19):1406-15.
16. Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options. *Obstet Gynecol Surv.* 2001 Jun;56(6):361-76.
17. Marinopoulos S, Dimitrakakis C, Tsigginou A, Ambela C, Antsaklis A. 0216 Testosterone protection: Salivary hormone levels in newly diagnosed breast cancer patients. *The Breast.* 2009 Mar;18(1):S72.
18. Tamimi RM, Hankinson SE, Chen WY, Rosner B, Colditz GA. Combined estrogen and testosterone use and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2006 Jul;166(14):1483-9.
19. Micheli A, Meneghini E, Secreto G, Berrino F, Venturelli E, Cavalleri A, Camerini T, Di Mauro MG, Cavadini E, De Palo G, Veronesi U, Formelli F. Plasma testosterone and prognosis of postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2007 Jul;25(19):2685-90.
20. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G. Endogenous sex

- hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Apr;94(8):606-16.
21. Tworoger SS, Missmer SA, Eliassen AH, Spiegelman D, Folkert E, Dowsett M, Barbieri RL, Hankinson SE. The association of plasma DHEA and DHEA sulfate with breast cancer risk in predominantly premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 May;15(5):967-71.
  22. Hofling M, Hirschberg AL, Skoog L, Tani E, Hägerström T, von Schoultz B. Testosterone inhibits estrogen/progesterone-induced breast cell proliferation in postmenopausal women. *Menopause.* 2007 Mar-Apr;14(2):183-90.
  23. Dimitrakakis C, Jones RA, Liu A, Bondy CA. Breast cancer incidence in postmenopausal women using testosterone in addition to usual hormone therapy. *Menopause.* 2004 Sep-Oct;11(5):531-5.
  24. Suzuki T, Darnel AD, Akahira JI, Ariga N, Ogawa S, Kaneko C, Takeyama J, Moriya T, Sasano H. 5 $\alpha$ -reductases in human breast carcinoma: possible modulator of in situ androgenic actions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 May;86(5):2250-7.
  25. Haiman CA, Brown M, Hankinson SE, Spiegelman D, Colditz GA, Willett WC, Kantoff PW, Hunter DJ. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and risk of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Cancer Res.* 2002 Feb 15;62(4):1045-9.
  26. MacLean HE, Brown RW, Beilin J, Warne GL, Zajac JD. Increased frequency of long androgen receptor CAG repeats in male breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 2004 Dec;88(3):239-46.
  27. Ogawa Y, Hai E, Matsumoto K, Ikeda K, Tokunaga S, Nagahara H, Sakurai K, Inoue T, Nishiguchi Y. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers. *Int J Clin Oncol.* 2008 Oct;13(5):431-5.
  28. Cox DG, Blanché H, Pearce CL, Calle EE, Colditz GA, Pike MC, Albanes D, Allen NE, Amiano P, Berglund G, Boeing H, Buring J, Burt N, Canzian F, Chanock S, Clavel-Chapelon F, Feigelson HS, Freedman M, Haiman CA, Hankinson SE, Henderson BE, Hoover R, Hunter DJ, Kaaks R, Kolonel L, Kraft P, LeMarchand L, Lund E, Palli D, Peeters PH, Riboli E, Stram DO, Thun M, Tjonneland A, Trichopoulos D, Yeager M. A comprehensive analysis of the androgen receptor gene and risk of breast cancer: results from the National Cancer Institute Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3). *Breast Cancer Res.* 2006;8(5):R54.
  29. Farmer P, Bonnefoi H, Becette V, Tubiana-Hulin M, Fumoleau P, Larsimont D, Macgrogan G, Bergh J, Cameron D, Goldstein D, Duss S, Nicoulaz AL, Brisken C, Fiche M, Delorenzi M, Iggo R. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis. *Oncogene.* 2005 Jul;24(29):4660-71.
  30. Brys M. Androgens and androgen receptor: do they play a role in breast cancer? *Med Sci Monit.* 2000 Mar-Apr;6(2):433-8.
  31. Liao DJ, Dickson RB. Roles of androgens in the development, growth, and carcinogenesis of the mammary gland. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002 Feb;80(2):175-89.
  32. Isola JJ. Immunohistochemical demonstration of androgen receptor in breast cancer and its relationship to other prognostic factors. *J Pathol.* 1993 May;170(1):31-5.
  33. Hu R, Dawood S, Holmes MD, Collins LC, Schnitt SJ, Cole K, Marotti JD, Hankinson SE, Colditz GA, Tamimi RM. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women. *Clin Cancer Res.* 2011 Apr;17(7):1867-74.
  34. Moynfar F, Okcu M, Tsybrovskyy O, Regitnig P, Lax SF, Weybora W, Ratschek M, Tavassoli FA, Denk H. Androgen receptors frequently are expressed in breast carcinomas: potential relevance to new therapeutic strategies. *Cancer.* 2003 Aug;98(4):703-11.
  35. Niemeier LA, Dabbs DJ, Beriwal S, Striebel JM, Bhargava R. Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation. *Mod Pathol.* 2010 Feb;23(2):205-12.
  36. Gucalp A, Tolaney SM, Isakoff SJ, et al. Targeting the androgen receptor (AR) in women with AR+ ER-/PR- metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol.* 2012;20(18 suppl).
  37. Tsang JY, Ni YB, Chan SK, Shao MM, Law BK, Tan PH, Tse GM. Androgen receptor expression shows distinctive significance in ER positive and negative breast cancers. *Ann Surg Oncol.* 2014 Jul;21(7):2218-28.
  38. Agoff SN, Swanson PE, Linden H, Hawes SE, Lawton TJ. Androgen receptor expression in estrogen receptor-negative breast cancer. Immunohistochemical, clinical, and prognostic associations. *Am J Clin Pathol.* 2003 Nov;120(5):725-31.
  39. Panet-Raymond V, Gottlieb B, Beitel LK, Pinsky L, Trifiro MA. Interactions between androgen and estrogen receptors and the effects on their transactivational properties. *Mol Cell Endocrinol.* 2000 Sep;167(1-2):139-50.
  40. Park S, Koo JS, Kim MS, Park HS, Lee JS, Lee JS, Kim SI, Park B-W, Lee KS. Androgen receptor expression is significantly associated with better outcomes in estrogen receptor-positive breast cancers. *Ann Oncol.* 2011;22(8):1755-1762.
  41. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011 Aug;22(8):1736-47.
  42. Castellano I, Allia E, Accortanzo V, Vandone AM, Chiusa L, Arisio R, Durando A, Donadio M, Bussolati G, Coates AS, Viale G, Sapino A. Androgen receptor expression is a significant prognostic factor in estrogen receptor positive breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Dec;124(3):607-17.
  43. Hodgson MC, Vanostran G, Alghamdi S, Poppiti RJ, AgoulNIK AI, AgoulNIK IU. Reduced androgen receptor expression accelerates the onset of ERBB2 induced breast tumors in female mice. *PLoS One.* 2013 Apr;8(4):e60455.
  44. Naderi A, Hughes-Davies L. A functionally significant cross-talk between androgen receptor and ErbB2 pathways in estrogen receptor negative breast cancer. *Neoplasia.* 2008 Jun;10(6):542-8.
  45. Lehmann-Che J, Hamy AS, Porcher R, Barritault

- M, Bouhidel F, Habuellelalah H, Leman-Detours S, de Roquancourt A, Cahen-Doidy L, Boursstyn E, de Cremoux P, de Bazelaire C, Albiter M, Giacchetti S, Cuvier C, Janin A, Espié M, de Thé H, Bertheau P. Molecular apocrine breast cancers are aggressive estrogen receptor negative tumors overexpressing either HER2 or GCDP15. *Breast Cancer Res.* 2013 May;15(3):R37.
46. Schippinger W, Regitnig P, Dandachi N, Wernecke KD, Bauernhofer T, Samonigg H, Moinfar F. Evaluation of the prognostic significance of androgen receptor expression in metastatic breast cancer. *Virchows Arch.* 2006 Jul;449(1):24-30.
  47. Søiland H, Kørner H, Skaland I, Janssen EA, Gudlaugsson E, Varhaug JE, Baak JP, Søreide JA. Prognostic relevance of androgen receptor detection in operable breast cancer. *J Surg Oncol.* 2008 Dec;98(7):551-8.
  48. Mrklic' I, Pogorelic' Z, Capkun V, Tomic' S. Expression of androgen receptors in triple negative breast carcinomas. *Acta Histochemica.* 2013 May;114(4):344-8.
  49. Robinson JL, Macarthur S, Ross-Innes CS, Tilley WD, Neal DE, Mills IG, Carroll JS. Androgen receptor driven transcription in molecular apocrine breast cancer is mediated by FoxA1. *EMBO J.* 2011 Jun;30(15):3019-27.
  50. Sutton LM, Cao D, Sarode V, Molberg KH, Torgbe K, Haley B, Peng Y. Decreased androgen receptor expression is associated with distant metastases in patients with androgen receptor-expressing triple-negative breast carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2012 Oct;138(4):511-6.
  51. Tang D, Xu S, Zhang Q, Zhao W. The expression and clinical significance of the androgen receptor and E-cadherin in triple-negative breast cancer. *Med Oncol.* 2012 Jun;29(2):526-33.
  52. McGhan LJ, McCullough AE, Protheroe CA, Dueck AC, Lee JJ, Nunez-Nateras R, Castle EP, Gray RJ, Wasif N, Goetz MP, Hawse JR, Henry TJ, Barrett MT, Cunliffe HE, Pockaj BA. Androgen receptor-positive triple negative breast cancer: a unique breast cancer subtype. *Ann Surg Oncol.* 2014 Feb;21(2):361-7.
  53. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer.* 2007 Jan;109(1):25-32.
  54. He J, Peng R, Yuan Z, Wang S, Peng J, Lin G, Jiang X, Qin T. Prognostic value of androgen receptor expression in operable triple-negative breast cancer: a retrospective analysis based on a tissue microarray. *Med Oncol.* 2012 Jun;29(2):406-10.
  55. Park S, Koo J, Park HS, Kim JH, Choi SY, Lee JH, Park BW, Lee KS. Expression of androgen receptors in primary breast cancer. *Ann Oncol.* 2010 Mar;21(3):488-92.
  56. Gucalp A, Tolane S, Isakoff SJ, Ingle JN, Liu MC, Carey LA, Blackwell K, Rugo H, Nabell L, Forero A, Stearns V, Doane AS, Danso M, Moynahan ME, Momen LF, Gonzalez JM, Akhtar A, Giri DD, Patil S, Feigin KN, Hudis CA, Traina TA. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2013 Oct;19(19):5505-12.
  57. Barton VN, D'Amato NC, Gordon MA, Lind HT, Spoelstra NS, Babbs BL, Heinz RE, Elias A, Jedlicka P, Jacobsen BM, Richer JK. Multiple molecular subtypes of triple-negative breast cancer critically rely on androgen receptor and respond to enzalutamide in vivo. *Mol Cancer Ther.* 2015 Mar;14(3):769-78.
  58. Cochrane DR, Bernales S, Jacobsen BM, Cittelly DM, Howe EN, D'Amato NC, Spoelstra NS, Edgerton SM, Jean A, Guerrero J, Gómez F, Medicherla S, Alfaro IE, McCullagh E, Jedlicka P, Torkko KC, Thor AD, Elias AD, Protter AA, Richer JK. Role of the androgen receptor in breast cancer and preclinical analysis of enzalutamide. *Breast Cancer Res.* 2014 Jan;16(1):R7.

Received 14.09.2015

Accepted 08.10.2015

#### Сведения об авторах:

Крылов А.Ю. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой судебной медицины с курсом лабораторных исследований вещественных доказательств ГУО «Институт повышения квалификации и переподготовки кадров Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь»;

Крылов Ю.В. – д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет».

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет», кафедра патологической анатомии. Тел. моб.: +375 (29) 692-41-82 – Крылов Юрий Владимирович.